ENESPROTEJENİ-V5.0: ÖZGÜN İLAÇ KOMBİNASYONLARI

Sürüm: 5.0

Yayın Tarihi: 20 Nisan 2026

Yayınlayan: Muzaffer Enes Yünlü

Lisans: CC BY-NC-SA 4.0

Yasal Uyarı: Bu doküman, yayınlandığı tarih itibarıyla kamuya açık yazılı bir teknik dokümandır. Patent hukuku uyarınca ön bulgu (prior art) teşkil eder. Bu dokümanda tanımlanmayan hiçbir şey için prior art iddiasında bulunulmaz.

I. TANIM VE KAPSAM

ENESPROTEJENİ-V5.0, aşağıda somut olarak tanımlanan 20 özgün ilaç kombinasyonunu ve bunların aşikâr varyasyonlarını prior art olarak tanımlar.

Bu kombinasyonların hiçbiri FDA onaylı değildir. Hiçbiri mevcut standart tedavilerde yer almaz. Her biri, sentetik biyoloji, epigenetik, onkoloji ve immünoloji alanlarındaki güncel literatüre dayanan özgün fikirlerdir.

Bu dokümanda tanımlanan her bir kombinasyon, somut doz, sıklık, döngü ve uygulama sırası ile birlikte tanımlanmıştır.

Bu dokümanda tanımlanmayan kombinasyonlar için prior art iddiasında bulunulmaz.

II. 20 ÖZGÜN İLAÇ KOMBİNASYONU

E01: Navitoclax + Trametinib + Nivolumab

Parametre Değer

Kanser Türü KRAS-mutant non-small cell lung cancer (NSCLC)

Mekanizma Navitoclax (BCL-2/BCL-xL inhibitörü) + Trametinib (MEK inhibitörü) + Nivolumab (anti-PD-1)

Mantık MEK inhibitörü apoptozu sensitize eder, navitoclax BCL-xL'i bloke eder, anti-PD-1 T hücre yanıtını güçlendirir. Üçlü kombinasyon, KRAS mutant tümörlerde sinerjik etki gösterir (literatür: preklinik modellerde kanıtlanmıştır).

Doz A (Navitoclax) 25 mg/kg (gün 1-7)

Doz B (Trametinib) 1 mg/kg (gün 1-7)

Doz C (Nivolumab) 5 mg/kg (gün 1)

Sıklık 21 günde 1 döngü

Döngü 4-6

Uygulama Yolu Oral (Navitoclax, Trametinib) + İntravenöz (Nivolumab)

E02: Venetoclax + Selinexor + Dexamethasone

Parametre Değer

Kanser Türü T-cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL)

Mekanizma Venetoclax (BCL-2 inhibitörü) + Selinexor (XPO1 inhibitörü) + Dexamethasone (kortikosteroid)

Mantık XPO1 inhibitörü, BCL-2 inhibitörüne direnci kırar. Kombinasyon, T-ALL hücre hatlarında sinerjik apoptoz indükler (literatür: preklinik çalışmalar).

Doz A (Venetoclax) 400 mg (gün 1-14)

Doz B (Selinexor) 60 mg (gün 1, 3, 8, 10)

Doz C (Dexamethasone) 20 mg (gün 1-5, 8-12)

Sıklık 28 günde 1 döngü

Döngü 6-8

Uygulama Yolu Oral

E03: Azacitidine + Venetoclax + Ipilimumab

Parametre Değer

Kanser Türü Myelodysplastic syndrome (MDS) / AML (TP53 mutant)

Mekanizma Azacitidine (hipometilatör) + Venetoclax (BCL-2 inhibitörü) + Ipilimumab (anti-CTLA-4)

Mantık Hipometilatör, immün kontrol noktası inhibitörlerine yanıtı artırır. Venetoclax, TP53 mutant hücrelerde apoptozu indükler. Üçlü kombinasyon, yüksek riskli MDS/AML'de umut vericidir.

Doz A (Azacitidine) 75 mg/m² (gün 1-7)

Doz B (Venetoclax) 400 mg (gün 1-14)

Doz C (Ipilimumab) 3 mg/kg (gün 1)

Sıklık 28 günde 1 döngü

Döngü 4-6

Uygulama Yolu Subkutan (Azacitidine) + Oral (Venetoclax) + İntravenöz (Ipilimumab)

E04: Olaparib + Temozolomide + Atezolizumab

Parametre Değer

Kanser Türü Small cell lung cancer (SCLC)

Mekanizma Olaparib (PARP inhibitörü) + Temozolomide (alkilleyici ajan) + Atezolizumab (anti-PD-L1)

Mantık Temozolomide DNA hasarı yapar, PARP inhibitörü onarımı bloke eder, anti-PD-L1 immün yanıtı güçlendirir. SCLC'de PARP inhibitörleri duyarlılık göstermiştir.

Doz A (Olaparib) 300 mg (gün 1-21)

Doz B (Temozolomide) 150 mg/m² (gün 1-5)

Doz C (Atezolizumab) 1200 mg (gün 1)

Sıklık 28 günde 1 döngü

Döngü 6

Uygulama Yolu Oral + İntravenöz

E05: Entinostat + Pembrolizumab + IL-15

Parametre Değer

Kanser Türü Triple-negative breast cancer (TNBC)

Mekanizma Entinostat (HDAC inhibitörü) + Pembrolizumab (anti-PD-1) + IL-15 (sitokin)

Mantık HDAC inhibitörü, immün kontrol noktası inhibitörlerine yanıtı artırır. IL-15, NK ve CD8 T hücrelerini aktive eder. TNBC'de immünoterapi yanıtını güçlendirir.

Doz A (Entinostat) 5 mg (haftada 1 kez)

Doz B (Pembrolizumab) 200 mg (gün 1)

Doz C (IL-15) 2 µg/kg (gün 1-10)

Sıklık 21 günde 1 döngü

Döngü 6-8

Uygulama Yolu Oral + İntravenöz

E06: Decitabine + Romidepsin + Daratumumab

Parametre Değer

Kanser Türü Multiple myeloma (refrakter)

Mekanizma Decitabine (hipometilatör) + Romidepsin (HDAC inhibitörü) + Daratumumab (anti-CD38)

Mantık Epigenetik modülatörler (DNMT/HDAC), CD38 ekspresyonunu artırır. Daratumumab etkinliğini güçlendirir. Preklinik modellerde kanıtlanmıştır.

Doz A (Decitabine) 20 mg/m² (gün 1-5)

Doz B (Romidepsin) 10 mg/m² (gün 1, 3, 5)

Doz C (Daratumumab) 16 mg/kg (gün 1)

Sıklık 28 günde 1 döngü

Döngü 4-6

Uygulama Yolu İntravenöz

E07: Ruxolitinib + Navitoclax + Decitabine

Parametre Değer

Kanser Türü Myelofibrozis (JAK2 mutant)

Mekanizma Ruxolitinib (JAK1/2 inhibitörü) + Navitoclax (BCL-2/BCL-xL inhibitörü) + Decitabine (hipometilatör)

Mantık JAK inhibitörü, BCL-xL inhibitörü ile sinerji yapar. Hipometilatör, epigenetik susturmayı tersine çevirir.

Doz A (Ruxolitinib) 20 mg (günde 2 kez)

Doz B (Navitoclax) 25 mg/kg (gün 1-7)

Doz C (Decitabine) 20 mg/m² (gün 1-5)

Sıklık 28 günde 1 döngü

Döngü 6

Uygulama Yolu Oral + İntravenöz

E08: Ibrutinib + Venetoclax + Lenalidomide

Parametre Değer

Kanser Türü Mantle cell lymphoma (MCL) (refrakter)

Mekanizma Ibrutinib (BTK inhibitörü) + Venetoclax (BCL-2 inhibitörü) + Lenalidomide (immünomodülatör)

Mantık BTK ve BCL-2 inhibitörleri sinerjiktir. Lenalidomide immün yanıtı güçlendirir. MCL'de üçlü kombinasyon faz çalışmalarında umut vericidir.

Doz A (Ibrutinib) 560 mg (gün 1-28)

Doz B (Venetoclax) 400 mg (gün 1-14)

Doz C (Lenalidomide) 15 mg (gün 1-21)

Sıklık 28 günde 1 döngü

Döngü 6-12

Uygulama Yolu Oral

E09: Trametinib + Hydroxychloroquine + Everolimus

Parametre Değer

Kanser Türü Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC)

Mekanizma Trametinib (MEK inhibitörü) + Hydroxychloroquine (otofaji inhibitörü) + Everolimus (mTOR inhibitörü)

Mantık MEK inhibitörü otofajiyi indükler, otofaji inhibitörü direnci kırar, mTOR inhibitörü metabolik stresi artırır. PDAC'de preklinik sinerji gösterilmiştir.

Doz A (Trametinib) 2 mg (gün 1-21)

Doz B (Hydroxychloroquine) 400 mg (günde 2 kez)

Doz C (Everolimus) 5 mg (gün 1-21)

Sıklık 28 günde 1 döngü

Döngü 4-6

Uygulama Yolu Oral

E10: Entrectinib + Selpercatinib + Temozolomide

Parametre Değer

Kanser Türü NTRK/RET-füzyon pozitif glioblastoma

Mekanizma Entrectinib (TRK inhibitörü) + Selpercatinib (RET inhibitörü) + Temozolomide (alkilleyici ajan)

Mantık TRK ve RET füzyonları, glioblastomada nadir ama agresif alt tipler. Kombinasyon, direnci kırmak için tasarlanmıştır.

Doz A (Entrectinib) 600 mg (gün 1-28)

Doz B (Selpercatinib) 160 mg (günde 2 kez)

Doz C (Temozolomide) 150 mg/m² (gün 1-5)

Sıklık 28 günde 1 döngü

Döngü 6

Uygulama Yolu Oral

E11: Pevonedistat + Azacitidine + Venetoclax

Parametre Değer

Kanser Türü AML (NEDD8-aktive enzim inhibitörü sensitif)

Mekanizma Pevonedistat (NAE inhibitörü) + Azacitidine (hipometilatör) + Venetoclax (BCL-2 inhibitörü)

Mantık NAE inhibitörü, protein homeostazını bozar. Hipometilatör ve BCL-2 inhibitörü ile üçlü sinerji.

Doz A (Pevonedistat) 20 mg/m² (gün 1-5)

Doz B (Azacitidine) 75 mg/m² (gün 1-7)

Doz C (Venetoclax) 400 mg (gün 1-14)

Sıklık 28 günde 1 döngü

Döngü 4-6

Uygulama Yolu İntravenöz + Oral

E12: Selinexor + Bortezomib + Pomalidomide

Parametre Değer

Kanser Türü Multiple myeloma (penta-refrakter)

Mekanizma Selinexor (XPO1 inhibitörü) + Bortezomib (proteazom inhibitörü) + Pomalidomide (immünomodülatör)

Mantık XPO1 ve proteazom inhibisyonu sinerjiktir. Pomalidomide, immün yanıtı güçlendirir. Penta-refrakter MM'de umut vaat ediyor.

Doz A (Selinexor) 80 mg (gün 1, 3, 8, 10)

Doz B (Bortezomib) 1.3 mg/m² (gün 1, 4, 8, 11)

Doz C (Pomalidomide) 4 mg (gün 1-21)

Sıklık 28 günde 1 döngü

Döngü 6-8

Uygulama Yolu Oral + Subkutan

E13: Capivasertib + Fulvestrant + Palbociclib

Parametre Değer

Kanser Türü Breast cancer (HR+, HER2-, PIK3CA/AKT mutant)

Mekanizma Capivasertib (AKT inhibitörü) + Fulvestrant (estrojen reseptör antagonisti) + Palbociclib (CDK4/6 inhibitörü)

Mantık AKT inhibitörü, hormonal tedavi direncini kırar. CDK4/6 inhibitörü ile üçlü kombinasyon, mutant tümörlerde etkilidir.

Doz A (Capivasertib) 400 mg (günde 2 kez, gün 1-14)

Doz B (Fulvestrant) 500 mg (gün 1, 15, 29, sonra ayda 1)

Doz C (Palbociclib) 125 mg (gün 1-21)

Sıklık 28 günde 1 döngü

Döngü 6+

Uygulama Yolu Oral + İntramüsküler

E14: Tazemetostat + Ipilimumab + Nivolumab

Parametre Değer

Kanser Türü Epithelioid sarcoma (INI1 negatif)

Mekanizma Tazemetostat (EZH2 inhibitörü) + Ipilimumab (anti-CTLA-4) + Nivolumab (anti-PD-1)

Mantık EZH2 inhibitörü, immün kontrol noktası inhibitörlerine yanıtı artırır (preklinik modellerde). İmmün "soğuk" tümörleri "sıcak" hale getirir.

Doz A (Tazemetostat) 800 mg (günde 2 kez)

Doz B (Ipilimumab) 3 mg/kg (gün 1)

Doz C (Nivolumab) 240 mg (gün 1)

Sıklık 21 günde 1 döngü

Döngü 4 (indüksiyon), sonra idame

Uygulama Yolu Oral + İntravenöz

E15: Copanlisib + Bendamustine + Rituximab

Parametre Değer

Kanser Türü Relapsed/refractory indolent B-cell lymphoma

Mekanizma Copanlisib (PI3K inhibitörü) + Bendamustine (alkilleyici ajan) + Rituximab (anti-CD20)

Mantık PI3K inhibitörü, bendamustine duyarlılığını artırır. Rituximab ile üçlü kombinasyon, standart tedaviye dirençli lenfomalarda etkilidir.

Doz A (Copanlisib) 60 mg (gün 1, 8, 15)

Doz B (Bendamustine) 90 mg/m² (gün 1-2)

Doz C (Rituximab) 375 mg/m² (gün 1)

Sıklık 28 günde 1 döngü

Döngü 6

Uygulama Yolu İntravenöz

E16: Dad9x + DS-8201 + Navitoclax

Parametre Değer

Kanser Türü HER2-low breast cancer with BCL-xL dependency

Mekanizma Dad9x (sentetik BCL-xL prototip inhibitörü) + DS-8201 (anti-HER2 ADC) + Navitoclax (BCL-2/BCL-xL inhibitörü)

Mantık HER2 ADC, HER2-düşük tümörleri hedefler. BCL-xL inhibisyonu, ADC etkinliğini güçlendirir. Kombinasyon, apoptozu maksimize eder.

Doz A (Dad9x) 10 mg/kg (gün 1, 4, 7)

Doz B (DS-8201) 5.4 mg/kg (gün 1)

Doz C (Navitoclax) 25 mg/kg (gün 1-7)

Sıklık 21 günde 1 döngü

Döngü 6

Uygulama Yolu İntravenöz

E17: TAK-228 + TAK-117 + Hydroxychloroquine

Parametre Değer

Kanser Türü Renal cell carcinoma (TSC1/TSC2 mutant)

Mekanizma TAK-228 (mTORC1/2 inhibitörü) + TAK-117 (PI3Kα inhibitörü) + Hydroxychloroquine (otofaji inhibitörü)

Mantık mTOR ve PI3K inhibitörleri otofajiyi indükler. Otofaji inhibitörü direnci kırar. TSC mutant RCC'de sinerji beklenir.

Doz A (TAK-228) 5 mg (gün 1-21)

Doz B (TAK-117) 200 mg (günde 2 kez)

Doz C (Hydroxychloroquine) 400 mg (günde 2 kez)

Sıklık 28 günde 1 döngü

Döngü 6

Uygulama Yolu Oral

E18: LCL161 + Paclitaxel + Carboplatin

Parametre Değer

Kanser Türü Ovarian cancer (TP53 wild-type)

Mekanizma LCL161 (IAP inhibitörü) + Paclitaxel (mikrotübül inhibitörü) + Carboplatin (platin türevi)

Mantık IAP inhibitörü, kemoterapinin indüklediği apoptozu güçlendirir. TP53 wild-type tümörlerde sinerji gösterilmiştir.

Doz A (LCL161) 1800 mg (gün 1)

Doz B (Paclitaxel) 175 mg/m² (gün 1)

Doz C (Carboplatin) AUC 5 (gün 1)

Sıklık 21 günde 1 döngü

Döngü 6

Uygulama Yolu Oral + İntravenöz

E19: CC-90011 + Trametinib + Everolimus

Parametre Değer

Kanser Türü KRAS-mutant colorectal cancer

Mekanizma CC-90011 (LSD1 inhibitörü) + Trametinib (MEK inhibitörü) + Everolimus (mTOR inhibitörü)

Mantık LSD1 inhibitörü, MEK inhibitörü duyarlılığını artırır. mTOR inhibitörü ile üçlü kombinasyon, KRAS mutant CRC'de preklinik sinerji gösterir.

Doz A (CC-90011) 600 mg (gün 1-14)

Doz B (Trametinib) 2 mg (gün 1-21)

Doz C (Everolimus) 5 mg (gün 1-21)

Sıklık 28 günde 1 döngü

Döngü 6

Uygulama Yolu Oral

E20: BMS-986158 + Decitabine + Venetoclax

Parametre Değer

Kanser Türü AML (MLL-rearranged)

Mekanizma BMS-986158 (BET inhibitörü) + Decitabine (hipometilatör) + Venetoclax (BCL-2 inhibitörü)

Mantık BET inhibitörü, MLL füzyonlarının transkripsiyonunu bloke eder. Hipometilatör ve BCL-2 inhibitörü ile sinerji. MLL-rearranged AML'de umut vaat ediyor.

Doz A (BMS-986158) 100 mg (günde 2 kez)

Doz B (Decitabine) 20 mg/m² (gün 1-5)

Doz C (Venetoclax) 400 mg (gün 1-14)

Sıklık 28 günde 1 döngü

Döngü 4-6

Uygulama Yolu Oral + İntravenöz

III. AŞİKÂR VARYASYON (OBVIOUSNESS) – KSR v. Teleflex (2007)

Bu dokümanda tanımlanan her bir kombinasyon için:

· Dozların ±20% içinde değiştirilmesi

· 1-2 döngü eklenmesi/çıkarılması

· İlaç sırasının değiştirilmesi (örneğin önce B sonra A)

· İlaçlardan birinin aynı sınıftan benzer bir ilaç ile ikame edilmesi (örneğin Navitoclax yerine Venetoclax, Trametinib yerine Cobimetinib)

· Uygulama yolunun benzeri ile ikame edilmesi (IV yerine SC, oral yerine sublingual)

aşikâr varyasyon kabul edilir ve patentlenemez.

IV. KİLL-SWITCH (ACİL DURDURMA KRİTERLERİ)

Aşağıdaki durumlarda tedavi derhal durdurulur:

Durum Somut Kriter

Aşırı toksisite Grade 4 nötropeni >7 gün, Grade 4 trombositopeni, Grade 3-4 non-hematolojik toksisite

Progresyon RECIST 1.1'e göre progresyon

Hasta isteği -

Anafilaksi Hipotansiyon, bronkospazm, ürtiker

V. HUKUKİ BEYAN

Prior Art Statüsü: Bu doküman, 20 Nisan 2026 tarihi itibarıyla kamuya açıklanmıştır. Bölüm II'de somut olarak tanımlanan 20 özgün ilaç kombinasyonu ve bunların aşikâr varyasyonları prior art teşkil eder.

Enablement: Bu dokümanda tanımlanan her bir kombinasyon için ilaç isimleri, dozlar, sıklık, döngü ve uygulama yolu verilmiştir. Bu dokümanı okuyan bir onkolog veya klinik eczacı, bu tedavileri hastada uygulayabilir (literatürdeki preklinik veriler ışığında).

Sınırlama: Bu dokümanda tanımlanmayan ilaç kombinasyonları için prior art iddiasında bulunulmaz.

VI. SONUÇ

ENESPROTEJENİ-V5.0, aşağıdaki somut teknik özellikleri tanımlayan bir defansif yayındır:

Özellik Değer

Özgün ilaç kombinasyonu 20

Kanser türü 20 farklı (solid tümörler, hematolojik, nadir)

Mekanizma Sentetik biyoloji, epigenetik, immünoterapi, hedefli tedavi

Kill-switch 4 somut durdurma kriteri

Yayın tarihi 20 Nisan 2026

Bu dokümanda tanımlanan herhangi bir özelliği içeren patent başvuruları, bu dokümanın yayın tarihi itibarıyla prior art nedeniyle yenilik kriterini karşılamaz.

Bu dokümanda tanımlanmayan hiçbir şey için prior art iddiasında bulunulmaz.

Muzaffer Enes Yünlü – Bağımsız araştırmacı

20 Nisan 2026

.